

ラジオNIKKEI ■ 放送 毎週水曜日 21:00~21:15

小児科診療 UP-to-DATE

2018年8月29日放送

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017

三重病院
院長 藤澤 隆夫

はじめに

喘息はかつて小児であっても死に至る可能性のある疾患でしたが、吸入ステロイド薬やロイコトリエン受容体拮抗薬などの抗炎症治療を推奨するガイドラインの普及によって、喘息死は激減し、今や、喘息による小児の死亡は全国で数名以下、人口10万対の死亡率で表現すると0.0になりました。喘息発作による入院も減少しており、ガイドラインにより疾患のコントロールは大きく向上したといえます。

しかし、有症率は5~10%と頻度の多い慢性疾患であることは変わらず、症状を十分にコントロールできない重症例もまだ少なくありません。このような状況の中、小児の喘息をより良くコントロールして、長期にわたる予後を改善しようと、新しいエビデンスを取り入れたガイドラインは、これまで数年毎に改訂されてきました。本日は、昨年出版されました小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017（以下、JPGL2017と略します）について、改訂点を中心に、ポイントを解説します。

EBMに則った作成方法

診療ガイドラインは、エビデンスに基づいた標準的な治療がすべての患者さんに提供されるために、作られます。JPGLは2012年版までは、エビデンスに基づくといっても、専門家のコンセンサスによって作成されていましたが、2017年版からは、科学的なガイドライン作成の指針であるGRADEやMINDSに準拠して、真のEBMガイドラインとして生まれ変わりました。

臨床的に重要な課題について、まずクリニカルクエスション、CQをたてて、システムティック

レビューを行います。ここで網羅的にエビデンスを収集し、吟味・評価した上で、我が国の患者さんの実情にあった形で、推奨を提示するという方法です。今回の JPGL2017 では 8 つの CQ をあげ、それぞれ推奨を示していますが、ガイドラインの冒頭にまとめてありますので、ぜひご一読ください。なぜ、この治療が勧められているのか、あるいはエビデンスがまだ十分でなく今後の明らかにしていかなければならない、などの実態をよりよくご理解いただけたらと思います。

JPGL2017におけるクリニカルクエスチョン		推奨度	エビデンスレベル
CQ 1	小児喘息患者の長期管理において吸入ステロイド薬(ICS)の長期使用と成長抑制との関連はあるか？ ICSの長期使用は成長抑制と関連する可能性があるため、適切な投与を心がけることを推奨する。	1	B
CQ 2	小児喘息患者において吸入ステロイド薬(ICS)で長期管理中にステップアップする際はICSの増量とICSに長時間作用性吸入β ₂ 刺激薬(LABA)を追加する方法(ICS/LABA)のどちらが有効か？ ICSで長期管理中の小児喘息患者のステップアップとしてはICS増量とICSへのLABA追加(ICS/LABA)の有用性に明らかな差はなく、いずれも提案される。	2	B
CQ 3	小児喘息患者において吸入ステロイド薬(ICS)で長期管理中の追加治療としてロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)は有効か？ ICSで長期管理中の小児喘息患者においてLTRAの追加治療は提案される。	2	C
CQ 4	小児喘息患者の長期管理において有症状時にのみ吸入ステロイド薬(ICS)を吸入(間欠吸入)することは有効か？ 現時点ではICSの間欠吸入を標準治療としないことを提案する。	3	C

JPGL2017におけるクリニカルクエスチョン		推奨度	エビデンスレベル
CQ 5	小児喘息患者の長期管理においてロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)と吸入ステロイド薬(ICS)のどちらが有効か？ 中等症持続型以上の基本治療では、ICSを用いることを提案する。	2	B
CQ 6	小児喘息患者において急性増悪(発作)時に短時間作用性吸入β ₂ 刺激薬(SABA)を反復吸入する場合は、スプレーを用いた加圧噴霧式定量吸入器(pMDI)による吸入と吸入液の電動ネブライザーによる吸入とどちらが有効か？ SABAの吸入方法として、スプレーを用いたpMDIによる吸入と吸入液の電動ネブライザーによる吸入のいずれも提案される。	2	C
CQ 7	小児喘息患者の急性増悪(発作)時に吸入ステロイド薬(ICS)の増量は有効か？ 急性増悪(発作)時にICSを増量しないことを提案する。	3	B
CQ 8	小児喘息患者の急性増悪(発作)時の全身性ステロイド薬投与は症状改善後の増悪予防に有効か？ 明確な推奨はできない。	なし	C

ここではひとつだけご紹介します。CQ1 として、「小児喘息患者の長期管理において吸入ステロイド薬の長期使用と成長抑制との関係はあるのか？」があげられています。小児科医としては非常に気になる重要な問題ですね。エビデンスとしては、メタアナリシスの結果、年間 0.48cm の成長抑制がみられ、成人期までフォローしたエビデンスレベルの高い研究では、成人での身長差はプラセボに比べて -1.2cm でした。これをどう考えるか、ですが、吸入ステロイドが喘息の気道炎症を効果的に抑制して、症状をよくコントロールできること、喘息死や入院の減少に貢献してきたことは明らかですから、多くの場合は、ベネフィットはリスクを大きく上回ると考えられます。しかし、リスクは確かに存在します。そこで、推奨には「適切な投与を心がける」として、正しい診断と評価にもとづいて治療を行うことを勧めています。

長期管理の重要性

JPGL2017 は章立てについても変更がありました。これは単に読みやすさのための入れ替えでなく、喘息治療の基本をより強調するためのものです。

すなわち、治療については、これまで発作治療の章に続いて、長期管理に関する薬物療法の章が置かれていたわけですが、2017 では、まず長期管理、そのあとに、喘息発作あため急性増悪の治療が解説されています。喘息は、単なる発作の繰り返しではなく、気道の慢性炎症が基本病態であり、炎症のコントロールが不十分なときに急性増悪するという考え方によるものです。だから、発作治療も急性増悪の治療と改められました。さらに、治療の中心である吸入ステロイド薬は正しく使用されてこそ、効果があるわけですから、患者教育、とくに吸入指導を重視して、長期管理の章の前に解説が行われています。

長期管理の薬物治療のポイント

喘息と診断したら、臨床症状から現在の重症度を判定して、重症度に応じた治療ステップによる長期管理を開始します。

基本の長期管理薬は吸入ステロイド薬であり、たとえば軽症持続型、すなわち未治療で月1回以上、週1回未満の喘息症状がある場合には、治療ステップ2として低用量の吸入ステロイド薬を始めます。中等症持続型、すなわち週1回以上の症状があれば、ステップ3として中用量の吸入ステロイド薬、重症持続型、すなわち毎日症状が続けば、ステップ4として高用量の吸入ステロイド薬を用いるとともに、長時間作用型 β_2 刺激薬などその他の喘息治療薬を併用します。

吸入ステロイド薬の用量の目安も明示されていて、例えば、フルチカゾン、ベクロメサゾン、シクレソニドなら低用量が1日100 μ g、中用量が200 μ g、高用量が400 μ gとなっています。2012版では少しわかりにくかったサルメテロール・フルチカゾン配合剤の用量についても、わかりやすく書かれていますので、ご覧ください。ロイコトリエン受容体拮抗薬は、ステップ2で基本治療薬と位置づけられ、ステップ3以上では吸入ステロイド薬の併用薬です。

今回、ステップ4の追加治療として、抗IgE抗体、オマリズマブも初めて明確に記載されました。

短期追加治療の考え方

聞き慣れない言葉かもしれませんが、JPGL2017では新しく「短期追加治療」が定義されました。これは、明らかな急性増悪の所見はないけれど、運動や大泣きのあと、起床時などに一過性の咳嗽、喘鳴がある日が続いたり、眠れないほどではないけれど夜間の咳き込みが続く場合のような、「それほどひどくはないが、もうひとつコントロールがうまくいかない」というときに用いる貼付の β_2 刺激薬投与のことを主に示しています。全身投与の β 刺激薬を長期に漫然と続けることは好ましくありませんので、JPGL2017では「短期追加治療」として、その使用を数日から2週間以内にとどめることを明示したわけです。コントロールが短期で回復しなければ、抗炎症薬による追加医療や基本治療のステップアップが必要ですし、ときには診断の見直しもしなければなりません。

重症度評価と治療ステップの目安

重症度	間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
症状の頻度と程度	軽い症状(数回/年) 短時間作用性 β_2 刺激薬頓用で短期間に改善する	1回/月以上 時に呼吸困難。日常生活障害は少ない	1回/週以上 時に中・大発作となり日常生活が障害される	毎日 週に1~2回大・中発作となり日常生活が障害される
開始する治療ステップ	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4

荒川浩一ほか監修：小児喘息支那治療・管理ガイドライン2017

長期管理に関する薬物療法プラン (6~15才)

治療ステップ	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3 ^{*)}	治療ステップ4 ^{**)}
基本治療 薬物療法	発作の頻度に応じた低用量ICS ▶LTRA ^{*)}	下記のいずれかを使用 ▶低用量ICS ▶LTRA ^{*)}	下記のいずれかを使用 ▶中用量ICS ▶低用量SFC ^{**)}	下記のいずれかを使用 ▶高用量ICS ▶中用量SFC ^{**)} 以下の併用も可 ・LTRA ・テオフィリン徐放製剤
追加治療	▶LTRA ^{*)}	▶上記治療薬を併用	上記に以下のいずれかを使用 ▶LTRA ▶テオフィリン徐放製剤	以下を考慮 ▶ICSのさらなる増量 ▶高い用量SFCへの変更 ▶抗IgE抗体 ▶全身性ステロイド薬
短期追加治療	▶貼付薬もしくは経口薬の β_2 刺激薬(数日から2週間以内) コントロール状態が改善したら中止する。改善が不十分ならばステップアップを考慮する。			
発作治療	▶SABA頓用(改善しない場合は急性増悪(発作)への対応(第8章)を参照)			

LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬 ICS：吸入ステロイド薬
SFC：サルメテロール・フルチカゾン配合剤
追加治療：基本治療によってコントロール状態が改善したものの十分なコントロールに至らない場合に1ヶ月以上の継続治療として考慮する治療。追加治療でも十分なコントロールに至らない場合はステップアップを行う。
短期追加治療：長期管理中に発作や季節性の変動などで一過性のコントロール悪化が認められた場合に2週間以内で追加する治療。咳嗽や喘鳴など、発作から急性増悪(発作)が起きないが、運動・起床時や夜間などに認められる一過性の咳嗽、寝静まるほどではない夜間の咳き込みなどの認められるときに併用し、コントロール状態が改善したら速やかに中止する。2週間以上必要である場合には、追加治療やステップアップを行う。
*) ICS吸入や小児喘息に適用のある他の経口 β_2 刺激薬(第一世代 β_2 刺激薬や第二世代 β_2 刺激薬)を含む。
**) SFCは重量以上から降量開始がある。SFCの使用に関しては原則として他の治療薬を中止する。
**): 治療ステップ3以上の治療でコントロール状態が小児喘息治療に精通した医師の下での治療が望ましい。

乳幼児期の喘息に対する新しい考え方

JPGL2012 までは、2 才未満を乳児喘息として、2〜5 才と区別していましたが、二つの年齢グループには大きな病態的違いがわかり、2017 ではこれらをつ一つにして、年齢区を 5 才以下と 6〜15 才の二つとして、よりシンプルになりました。

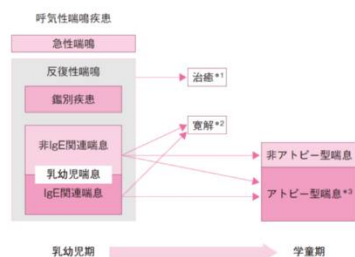
乳幼児期の反復喘鳴については、鑑別診断を頻度別に提示しながら、IgE 関連喘息と非 IgE 関連喘息という新しい概念を提示しました。IgE 関連喘息とは、これまでアトピー型喘息とも言われていた臨床型で、ダニなどの吸入性アレルゲン感作や、アトピー性皮膚炎の合併、気道感染がないときでも呼気性喘鳴をきたす、喘息の家族歴があるなどの所見がある場合です。これらの所見がなく、主にウイルス性気道感染で喘鳴が誘発されるものは非 IgE 依存性と定義しました。もちろん、明確に区別することはできず、時間経過で変化しますから、それについても図示しています。

また、乳幼児でも喘息と診断できれば、長期管理薬投与を行うわけですが、すぐに確定できないことが多いのも確かですので、JPGL2017 では、治療的診断のフローチャートが示されました。すなわち、呼気性の反復喘鳴をもつ児を診たとき、まず鑑別疾患を除外して、B2 刺激薬の効果のみをみます。これで反応が認められ、吸入アレルゲン感作もあれば、IgE 依存型喘息と診断できそうですが、この年齢では喘息であっても B2 刺激薬の反応性が乏しい場合があるので、症状の重症度にあわせて長期管理薬を開始して、その効果をみるという診断的治療が提示されました。この治療を 1 か月ほど続けて改善すれば、いったん中止、もし再燃するようならば、喘息である可能性は高くなるので、治療を再開して続ける方法です。

急性増悪の治療

急性増悪への対応の章では、発作強度の判定表が、より現場で使いやすいシンプルなものになりました。この強度に合わせて、治療薬を選ぶわけですが、β 2 刺激薬吸入、その反復、全身投与のステロイド薬、イソプロテレンール持続

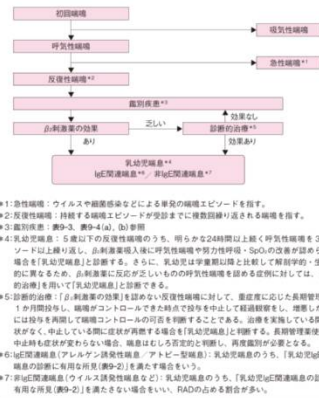
乳幼児の呼気性喘鳴の年齢による推移



- *1: 反復性喘鳴のうち3歳から就学前に治癒する群を指す (transient early wheezingに相当する)。
- *2: 乳幼児喘息 (非IgE関連喘息および非IgE関連喘息)のうち、寛解する群を指す。
- *3: アトピー型喘息：喘息のうち吸入アレルゲンに対する特異的IgE抗体が検出される場合をいう。

荒川浩一ほか監修：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017

乳幼児喘息の診断フローチャート（治療的診断も含む）



- *1: 急性喘鳴：ウイルスや細菌感染などによる単発の喘鳴エピソードを指す。
- *2: 反復性喘鳴：持続する喘鳴エピソードが受診までに複数回繰り返される喘鳴を指す。
- *3: 鑑別疾患：肺炎、肺水腫、気管支炎、気管炎。
- *4: 乳幼児喘息：5歳以下の反復性喘鳴のうち、明らかに24時間以上続く呼気性喘鳴を3エピソード以上繰り返す。非刺激薬吸入後に呼気性喘鳴や努力性呼吸、SpO₂の改善が認められる場合は「乳幼児喘息」と診断する。さらに、乳幼児は学童期以降と比較して解剖学的・生理学的に異なるため、非刺激薬に反応が乏しい他の呼気性喘鳴を認める例においては、「診断的治療」を用いて「乳幼児喘息」と診断できる。
- *5: 診断的治療：「β₂刺激薬の効果」を認めない反復性喘鳴に対して、重症度に応じた長期管理薬を1か月間投与し、喘鳴がコントロールできなくなるまで投与を中止して重症度を評価し、増悪した場合に投与を再開して喘鳴コントロールの可否を判断することで、治療を実施している間は症状がなく、中止している間に症状が再燃する場合は「乳幼児喘息」と診断する。長期管理薬使用時、中止時症状が変化しない場合、喘息はむしろ寛鬆と判断し、再度鑑別が必要となる。
- *6: 非IgE関連喘息（ウイルス誘発性喘息、アトピー型喘息）：乳幼児喘息のうち、「乳幼児IgE関連喘息の診断に有用な所見（観察②）」を満たす場合をいう。
- *7: 非IgE関連喘息（ウイルス誘発性喘息など）：乳幼児喘息のうち、「乳幼児IgE関連喘息の診断に有用な所見（観察②）」を満たさない場合をいい、RADの占める割合が高い。

IgE関連喘息(アレルゲン誘発性喘息/アトピー型喘息)

乳幼児IgE関連喘息の診断に有用な所見

- ▶ 両親の少なくともどちらかに医師に診断された喘息(既往を含む)がある。
- ▶ 患児に医師の診断によるアトピー性皮膚炎(既往を含む)がある。
- ▶ 患児に吸入アレルゲンに対する特異的IgE抗体が検出される。
- ▶ 家族や患児に高IgE血症が存在する(血清IgE値は年齢を考慮した判定が必要である)。
- ▶ 喀痰中に好酸球やクレオラ体が存在する(鼻汁中好酸球、末梢血好酸球の増多は参考にする)。
- ▶ 気道感染がないと思われるときに呼気性喘鳴を来したことがある。

非IgE関連喘息（ウイルス誘発性喘息など）

上記所見を満たさない場合で、ウイルス、タバコの煙、冷気などから引き起こされる喘息を含み、特にウイルス感染やその他の環境要因などにより生じる反応性気道疾患「Reactive Airway Disease: RAD」の占める割合が高い

吸入療法へと続きます。

吸入の $\beta 2$ 刺激薬はこれまで低年齢で減量することとなっていました。吸入効率を考慮して同量とし、乳幼児では 0.3ml、学童以上では 0.3~0.5ml となりました

まとめ

以上、JPGL2017 について主な改訂点を中心にお話ししました。詳しくはぜひ手元に 1 冊おかれ、ご参照いただければと思います。一口に喘息といっても病態は多様ですから、病態、すなわちエンドタイプに応じた治療戦略がこれからの課題です。長期予後を改善するために、成人診療科へのスムーズなトランジションなども残された課題となっています。すでに、2020 年の改訂に向けての準備も始まっていますので、先生方のご意見をお待ちしています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>